

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-316048

(43)Date of publication of application : 05.12.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/14

A61K 31/14

A61K 7/06

(21)Application number : 06-109590

(71)Applicant : TSUJI KUNIO  
HIGASHISHIZUOKA YAKURUTO HANBAI KK  
SOOMA:KK  
POLA CHEM IND INC

(22)Date of filing : 24.05.1994

(72)Inventor : TSUJI KUNIO  
NAKAMURA TERUO  
KOMURA MITSUE  
INAOKA YASUNORI

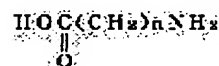
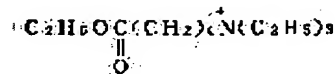
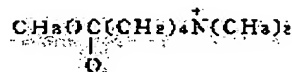
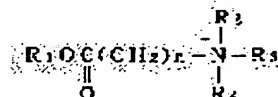
(54) MELANOGENETIC PROMOTER AND COSMETIC FOR HAIR OF HEAD CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a melanogenetic promoter, containing an  $\omega$ -alkoxycarbonylalkyltrialkylammonium (salt) and capable of providing a hairdressing for improving gray hair excellent in safety.

CONSTITUTION: This melanogenetic promoter is an  $\omega$ -alkoxycarbonylalkyltrialkylammonium expressed by formula I [R1 to R4 are each a lower alkyl; (n) is 4, 5 or 6], e.g. 4- methoxycarbonylbutyltrimethylammonium expressed by formula II or 4- ethoxycarbonylbutyltriethylammonium expressed by formula III.

Furthermore, the compound expressed by formula I is obtained by reacting an  $\omega$ -aminocarboxylic acid expressed by formula IV with a lower alkyl halide in the presence of an alkali such as potassium carbonate in a solvent such as methanol.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-316048

(43) 公開日 平成7年(1995)12月5日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/14	ADS	9455-4C		
7/06	ADA			

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平6-109590

(22) 出願日 平成6年(1994)5月24日

(71) 出願人 593030358

辻 邦郎

静岡県静岡市池田1375-11

(71) 出願人 594085432

東静岡ヤクルト販売株式会社

静岡県沼津市三園町1402番地

(71) 出願人 594076566

株式会社ソーマ

大阪市中央区谷町七丁目1番9号

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(74) 代理人 弁理士 遠山 勉 (外2名)

最終頁に続く

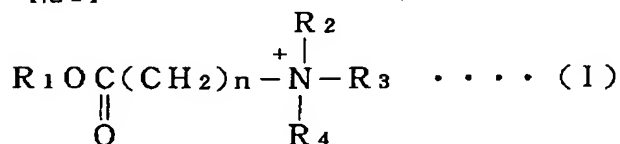
(54) 【発明の名称】 メラニン生成促進剤及びこれを含有する頭髮用化粧料

(57) 【要約】

【目的】 メラニン生成を十分に促進する作用を有し、更に、安全性に優れたメラニン生成促進剤及び、これを配合することで白髪改善作用に優れた頭髮用化粧料を提供する。

【構成】 下記一般式 (I) に示されるω-アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウム及び／又はその塩を含む成分をメラニン生成促進剤とし、また、このメラニン生成促進剤を、頭髮用化粧料に配合する。

【化1】

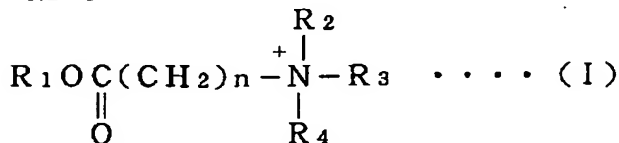


ただし、化1中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は、それぞれ独立して短鎖長アルキル基を表し、nは4～6の整数を表す。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）に示されるω-アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウム及び／又はその塩を含むメラニン生成促進剤。

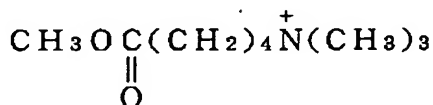
【化1】



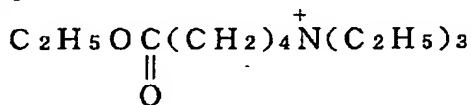
ただし、化1中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は、それぞれ独立して短鎖長アルキル基を表し、nは4～6の整数を表す。

【請求項2】 前記一般式（I）で表されるω-アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムが、化2で表される4-メトキシカルボニルブチルトリメチルアンモニウム、化3で表される4-エトキシカルボニルブチルトリエチルアンモニウム、化4で表される5-メトキシカルボニルペンチルトリメチルアンモニウムから選ばれることを特徴とする請求項1記載のメラニン生成促進剤。

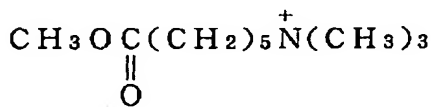
【化2】



【化3】



【化4】



【請求項3】 請求項1又は2記載のメラニン生成促進剤を含む頭髮用化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はメラニン生成促進剤及びこれを含有する頭髮用化粧料に関し、詳しくは、ω-アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウム及び／又はその塩を含むメラニン生成促進剤及びこれを含有する頭髮用化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】 黒く美しい髪は誰しも求めて止まないものである。しかしながら、加齢による老化現象のため、毛髪中のメラニンが著しく減少し白髪化することが広く認められており、毛髪のメラニン生成量の減少が老化の

一つの指標としてあげられる程になっている。

【0003】 この様な、老化現象の現れである白髪化を嫌がる人は多く、これまでに、白髪を隠すための染毛料が各種開発されてきた。しかしながら、これらは何れも着色料であるため、時間の経過と共に脱色してしまうのが常であり、これらの使用に際しては、一時的な着色であるという不満感を抱く人も多かった。更に、これらの着色料は、使用に際して皮膚炎を起こすという問題を抱えているものも多かった。

【0004】 更に、これまでに、白髪を改善する目的で様々な薬剤が開発されてきたが、これらは何れも十分な効果を示すものではなく、例えば、上記メラニン生成機構に働きかけて白髪を改善する様な白髪を根本的に改善する薬剤の開発が望まれていた。

【0005】 一方、ω-アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウム及び／又はその塩がメラニン生成を促進する作用を有することは知られておらず、また、これらを頭髮用化粧料に配合して白髪を改善しようとする試みはこれまでに行われていなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記観点からなされたものであり、メラニン生成を十分に促進する作用を有し、更に、安全性に優れたメラニン生成促進剤及び、これを配合することで白髪改善作用に優れた頭髮用化粧料を提供することを課題とする。

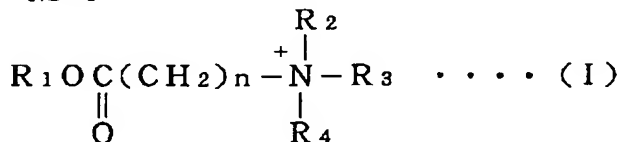
【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記課題を解決するために、メラニン生成促進作用を指標に各種化合物について広くスクリーニングを行った結果、ω-アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウム及び／又はその塩に著しいメラニン生成促進作用を見出し、また、これを配合した頭髮用化粧料が十分な白髪改善作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

【0008】 すなわち本発明は、下記一般式（I）に示されるω-アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウム及び／又はその塩を含むメラニン生成促進剤及びこれを含有する頭髮用化粧料である。

【0009】

【化5】



【0010】 ただし、化5中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は、それぞれ独立して短鎖長アルキル基を表し、nは4～6の整数を表す。以下、本発明を詳細に説明する。

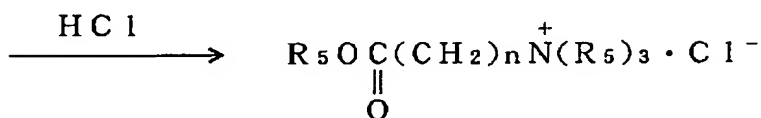
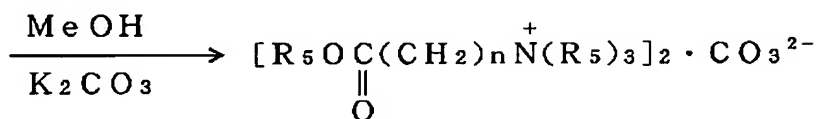
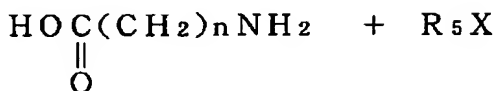
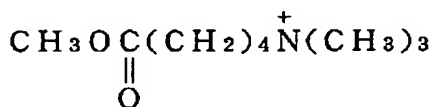
【0011】 <1> 本発明のメラニン生成促進剤 本発明のメラニン生成促進剤は、一般式（I）で表されるω-アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアン

モニウム及び／又はその塩を含有する。ここで、(I) 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ はそれぞれ独立して短鎖長アルキル基を表すが、この短鎖長アルキル基の炭素数は1～10であることが好ましく、更に好ましくは1～6であり、更には1～4がより好ましい。また、(I) 式中  $n$  は4～6の整数を表すが、好ましい  $n$  の数は4又は5である。

【0012】本発明のメラニン生成促進剤が含有する上記一般式(I)に示す $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムのうち好ましいものとして、化6で表される4-メトキシカルボニルブチルトリメチルアンモニウム、化7で表される4-エトキシカルボニルブチルトリエチルアンモニウム、化8で表される5-メトキシカルボニルペンチルトリメチルアンモニウム等が挙げられ、本発明には、これらの1種を単独で用いても、又は2種以上を混合して用いてもよい。これらの $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムは何れも薬効が高い上に、これらを合成する際に原料となる $\omega$ -アミノカルボン酸は何れも安価に入手可能である。

【0013】

【化6】

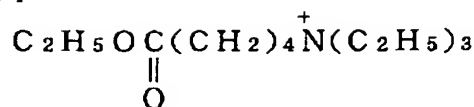


【0018】ただし、化9中、 $R_5$ は低鎖長アルキル基を、 $X$ はハロゲン原子を、 $n$ は4～6の整数をそれぞれ表す。 $\omega$ -アミノカルボン酸に炭酸カリウムの様なアルカリの存在下でハロゲン化アルキルを反応させれば、カルボキシル基とアミノ基がアルキル化され、上記一般式(I)で表される $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムが生成する。ここで、 $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムは反応液中に+1価のイオンとして存在し、このイオン2分子に対して1分子の-2価炭酸イオンの割合で溶液中での平衡を保っている。

【0019】この様にして得られた一般式(I)に示す化合物は各種塩として、例えば、上記化9の反応式の場合

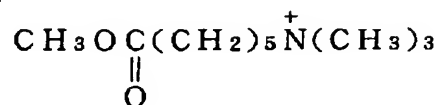
【0014】

【化7】



【0015】

【化8】



【0016】本発明のメラニン生成促進剤に含有する上記 $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムは既知物質であり、通常はアンモニウム塩を形成して、あるいは溶液中にイオンとして存在する。この様な、 $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウム及びその塩は、通常の製造方法、例えば、化9に示す反応式に従って容易に合成することができる。

【0017】

【化9】

合には炭酸塩として、通常のカラムクロマトグラフィーの様な精製手段で精製できる。

【0020】更に、上記のようにして得られた $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムを塩にするには、上記反応液に $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムと等量の酸を加えればよい。反応に用いる酸としては、特に限定はないが、塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸類、クエン酸、シュウ酸等の有機酸類等が例示できる。

【0021】この様にして得られる $\omega$ -アルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムの塩は結晶性がよいので、再結晶等で精製しやすく好ましい。このうち、値段及び取り扱いの点で塩酸との反応で得られる $\omega$

ーアルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウムクロライドが最も好ましい。

#### 【0022】<2>本発明の頭髮用化粧品

本発明の頭髮用化粧品は、白髪改善作用を有する成分として上記メラニン生成促進剤の1種または2種以上を配合したものである。配合量は、化粧品全量に対して0.01～10重量%であることが好ましい。配合量が0.01重量%未満では白髪改善の効果は十分でないことがあり、また、10重量%を越えても効果が頭打ちであり経済的に好ましくない。更に、メラニン生成促進剤の配合量を0.1～1重量%とすると、白髪改善の効果に優れる上に外観に与える変化が少ないことから、より好ましい配合量は化粧品全量に対して0.1～1重量%である。

【0023】本発明の頭髮用化粧品の剤型は、特に限定されるものではなく、例えば、ヘアトニック、ヘアローション、シャンプー、リンス、ボマード、ヘアクリーム、ヘアトリートメント、ヘアパック、スカルプトニッククローション、ヘアリキッド、スタイリングフォーム、スタイリングゲル等の通常、頭髮用化粧品として用いられているものが挙げられる。これらの化粧品は、上記ωーアルコキシカルボニルアルキルトリアルキルアンモニウム及び／又はその塩を含むメラニン生成促進剤を配合する以外は、通常の頭髮用化粧品と同様の方法で製造することができる。

【0024】また、本発明の頭髮用化粧品には、上記メラニン生成促進剤以外に、通常、頭髮用化粧品に適用される、流動パラフィン、ワセリン等の炭化水素類、カルナバワックス、モクロウ等のロウ類、オリーブ油、ホホバ油等の油脂類、オクタデシルパルミテート、ネオペンチルグリコールジイソオクタネート等のエステル類、ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸類、セチルアルコール、ステアリルアルコール等の高級アルコール類、ノニオン、アニオン、カチオン、両性等の界面活性剤、天然あるいは合成の香料や色素、パラベン類、グルコン酸クロロヘキシジン等の防腐剤、ビタミンE、BHT等の抗酸化剤、ベンゾフェノン、アミノ安息香酸等の紫外線吸収剤、エタノール、プロパノール等のアルコール類、クエン酸塩、酢酸塩等のpH調節剤、及び育毛効果等の各種目的に応じた薬効成分などが適宜選択されて配合される。

#### 【0025】

【実施例】以下、本発明の実施例を説明する。まず、はじめに本発明のメラニン生成促進剤の実施例について説明する。

#### 【0026】

【実施例1】50ミリモル(6g)の5-アミノ-n-バレリン酸に0.3モル(43g)のヨードメタン、0.15モル(21g)の炭酸カリウム及び100mLのメタノールを加え、40℃で24時間攪拌した。反応

液から濾過により残渣を除去した後、濾液に塩酸10mLを加えて反応させ、4-メトキシカルボニルブチルトリメチルアンモニウムクロライドの粗製物を沈澱物として得た。この沈澱物を反応液から取り出し、アセトンから再結晶して9gの4-メトキシカルボニルブチルトリメチルアンモニウムクロライドを得た。これをそのまま、メラニン生成促進剤とした。

#### 【0027】

【実施例2】ヨードメタン(43g)をヨードエタン(47g)に替える以外は全て、実施例1と同様の反応を行い、13gの4-エトキシカルボニルブチルトリエチルアンモニウムクロライドを得た。これをそのまま、メラニン生成促進剤とした。

#### 【0028】

【実施例3】5-アミノ-n-バレリン酸(6g)を6-アミノ-n-カプロン酸(7g)に替える以外は全て、実施例1と同様の反応を行い、11gの5-メトキシカルボニルペンチルトリメチルアンモニウムクロライドを得た。これをそのまま、メラニン生成促進剤とした。

【0029】<本発明のメラニン生成促進剤の評価>上記各実施例で得られたメラニン生成促進剤について、安全性及びメラニン生成促進作用に関する評価を行った。

#### 【0030】(1)安全性試験

1群6匹づつのハートレイ系白色モルモット(雄性、体重300～350g)の背部を剃毛し、各群の剃毛部に上記各実施例で得られたメラニン生成促進剤の10%水溶液をそれぞれ24時間クローズドパッチして、経皮刺激試験を行った。判定は、クローズドパッチ解放2時間後に、以下に示す本邦パッチテスト基準(日本皮膚科学会)を用いて行った。

#### 【0031】

－：無反応  
±：微弱反応  
＋：陽性反応  
++：浮腫反応

【0032】結果は、何れのサンプルも－(無反応)であった。これにより本発明のメラニン生成促進剤が安全性に優れていることがわかる。

#### 【0033】(2)メラニン生成促進作用

Ayマウス(7～9日齢)を屠殺した後、背部皮膚を剥離し、これを顕微鏡を用いて毛に沿って1×1mmの大きさに10個切り出し、ペニシリンとストレプトマイシンを各400単位/mLの濃度で含有する燐酸緩衝生理食塩水(PBS)中に20分間浸漬して滅菌処理した。このそれぞれを、ペニシリンとストレプトマイシンを各100単位/mLの濃度で、及びウシ胎仔血清(FBS)を15%の濃度で含有するハムのF12培地に入れた後、これを取り出しポアサイズ0.4ミクロンのメンブレンフィルターで包んでガラスチューブに入れた。

【0034】上記と同様に調製したF12培地5mLとPBS50 $\mu$ Lを入れた培養試験管を10本用意し、そのうち1本（コントロール）には何も入れずに、残りの試験管には、それぞれ上記各実施例で得られたメラニン生成促進剤を表1に示す各種濃度になるように加えて溶解した。その後、それぞれの試験管に、上記で調製したガラスチューブの中身を1個ずつ移し、炭酸ガスを1分間注入して密閉した後、9rpm、37℃で2日間回転

培養した。

【0035】培養後、ホルマリン固定をし、生物顕微鏡で視野内の全毛包数と黒化した毛包数とを計数した。視野内の全毛包数に対する黒化した毛包数を百分率で表し、これを黒化頻度としてメラニン生成促進効果の評価の指標とした。結果を表1に示す。

【0036】

【表1】

試 料		黒化頻度 (%)
試 験 物 質	濃 度 (%)	
実施例1で得られた メラニン生成促進剤	0.01%	16%
	0.1%	23%
	1.0%	29%
実施例2で得られた メラニン生成促進剤	0.01%	14%
	0.1%	19%
	1.0%	27%
実施例3で得られた メラニン生成促進剤	0.01%	13%
	0.1%	17%
	1.0%	26%
コントロール	—	3%

【0037】これより本発明のメラニン生成促進剤が、メラニン生成を促進して毛包を黒化する作用に優れることがわかる。次に、上記各実施例で得られたメラニン生成促進剤を配合した本発明の頭髮用化粧料の実施例を説明する。

【0038】

【実施例4～10】 ヘアローション

下記の表2に示す成分を室温で攪拌可溶化しヘアローションを得た。

【0039】

【表2】

成 分	配 合 量 (重 量 %)						
	4	5	6	7	8	9	10
実施例1のメラニン生成促進剤	0.1	0.01	—	—	—	—	—
実施例2のメラニン生成促進剤	—	—	1.0	—	8.0	—	—
実施例3のメラニン生成促進剤	—	—	—	0.01	—	0.1	2.0
メントール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
エタノール	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
プロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ビタミンB <sub>1</sub>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
グリチルリチンジカリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
塩酸ジフェンヒドラミン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
香料	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
水	44.3	44.39	43.4	44.39	36.4	44.3	42.4

【0040】

【発明の効果】本発明のメラニン生成促進剤は、優れたメラニン生成促進作用を有し、更に、安全性にも優れ

る。また、このメラニン生成促進剤を配合した本発明の頭髮用化粧料は白髪の色化作用に優れると共に長期にわたって安全に使用することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 辻 邦郎  
静岡県静岡市池田1375-11  
(72)発明者 中村 輝夫  
静岡県沼津市三園町1402番地東静岡ヤクル  
ト販売株式会社内

(72)発明者 小村 光江  
大阪府大阪市中央区谷町7丁目1番9号株  
式会社ソーマ内  
(72)発明者 稲岡 靖規  
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化  
成工業株式会社戸塚研究所内